

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2003-357**
(22) Přihlášeno: **06.07.2001**
(30) Právo přednosti: **06.07.2000 FR 2000/8793**
(40) Zveřejněno: **14.05.2003**
(**Věstník č. 5/2003**)
(47) Uděleno: **23.01.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.02.2007**
(**Věstník č. 9/2007**)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2001/002167**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/087835**

(11) Číslo dokumentu:

297 672

(13) Druh dokumentu: **B6**

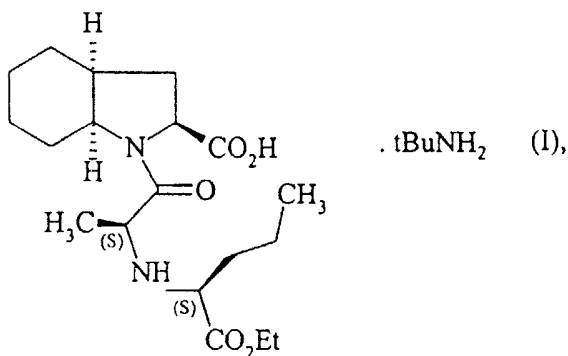
(51) Int. Cl.:
C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
EP 0308341; EP 0308339; EP 0049658.

- (73) Majitel patentu:
LES LABORATOIRES SERVIER, Courbevoie, FR
- (72) Původce:
Pfeiffer Bruno, Saint Leu la Foret, FR
Ginot Yves-Michel, Orléans, FR
Coquerel Gérard, Boos, FR
Beilles Stéphane, Rouen, FR
- (74) Zástupce:
JUDr. Ing. Michal Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

- (54) Název vynálezu:
Nová alfa-krystalická forma terc-butylaminové soli perindoprilu, způsob její přípravy a farmaceutické kompozice, jež ji obsahují

- (57) Anotace:
Řešení se týká α -krystalické formy sloučeniny vzorce I charakterizovanou svým diagramem práškové rentgenové difrakce. Tato forma je využitelná při přípravě léčiv.

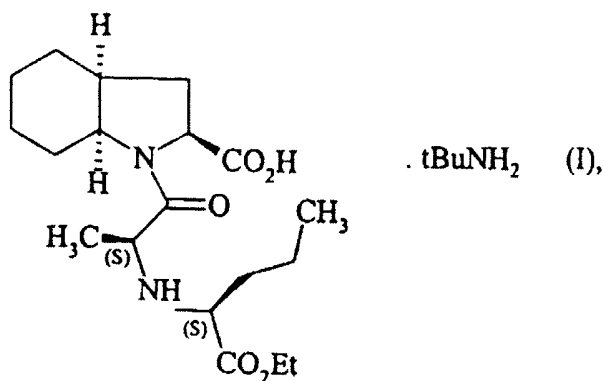


CZ 297672 B6

Nová α -krystalická forma terc-butylaminové soli perindoprilu, způsob její přípravy a farmaceutické kompozice jež ji obsahují

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká nové α -krystalické formy terc-butylaminové soli perindoprilu vzorce (I):



10 způsobu její přípravy a farmaceutických kompozic, jež ji obsahují.

Perindopril a jeho farmaceuticky přijatelné soli, zvláště terc-butylaminová sůl, mají cenné farmakologické vlastnosti.

15 Jejich nejdůležitější vlastnosti je, že inhibují enzym, který konvertuje angiotensin I (nebo kininázou II), čímž na jedné straně umožňují prevenci konverze decapeptidu angiotensinu I na oktapeptid angiotensin II (což je vazokonstriktor) a na druhé straně prevenci degradace bradykininu (což je vazodilatátor) na neaktivní peptid.

20 Tyto dvě aktivity přispívají k příznivým účinkům perindoprilu při kardiovaskulárních poruchách, zvláště při arteriální hypertenzi a při srdečních poruchách.

25 Dosavadní stav techniky

Perindopril, jeho příprava a terapeutické užití byly popsány v evropském patentovém dokumentu EP 0 049 658.

30 Z hlediska farmaceutické hodnoty této sloučeniny bylo mimořádně důležité získat ji ve vynikající čistotě. Rovněž byla důležitá schopnost syntetizovat ji způsobem schopným transformace na průmyslové měřítko, zejména ve formě umožňující rychlou filtraci a sušení. Konečně bylo třeba, aby tato forma byla dokonale reprodukovatelná, snadno formulovatelná a dostatečně stabilní, aby bylo možné její dlouhodobé skladování bez zvláštních nároků na teplotu, světlo, vlhkost nebo obsah kyslíku.

40 Patentový dokument EP 0 308 341 uvádí způsob průmyslové syntézy perindoprilu. Tento dokument však nespécifikuje podmínky pro získání perindoprilu ve formě vykazující uvedené vlastnosti jako vlastnosti reprodukovatelné.

Podstata vynálezu

5 Příhlašovatel nyní objevil, že určitou sůl perindoprilu, a to terc-butylaminovou sůl, lze získat v dobře definované, dokonale reprodukovatelné krystalické formě, jež zejména vykazuje cenné vlastnosti při filtraci a sušení, a je snadno formulovatelná.

10 Specifičtěji se tento vynález týká α -krystalické formy sloučeniny podle vzorce (I), charakterizované následujícím diagramem práškové rentgenové difrakce, jež byl pořízen difraktometrem fy. Siemens D5005 s měděnou antikatodou a který vyjadřuje parametry mezivzrostkové vzdálenosti d , Braggova úhlu 2θ , intenzity a relativní intenzity (jež je vyjádřena v procentech nejintenzivnějšího paprsku):

Úhel 2θ ($^{\circ}$)	Mezivzrostková vzdálenost d (Angström)	Intenzita	Relativní intenzita (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4 410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1 115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2

15

24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

Vynález se též týká způsobu přípravy α -krystalické formy sloučeniny vzorce (I), přičemž způsob je charakterizován tím, že se roztok terc-butylaminové soli perindoprilu v ethylacetátu zahřívá za varu pod zpětným chladičem a postupně se ochladí do úplné krystalizace tak, že se nejdříve ochladí rychlostí 5 až 10 °C/h na teplotu od 55 do 65 °C a potom až na teplotu okolí.

– Při způsobu krystalizace podle vynálezu je možno použít sloučeninu vzorce (I) získanou jakýmkoliv způsobem. Výhodně se použije sloučenina vzorce (I) získaná způsobem přípravy popsaným v patentovém dokumentu EP 0 308 341.

– Je výhodné, když je koncentrace sloučeniny vzorce (I) v ethylacetátu od 70 do 90 g/l.

– Je výhodné, když se roztok sloučeniny vzorce (I) v ethylacetátu za varu pod zpětným chladičem nejdříve ochladí rychlostí 6 až 8 °C/h na teplotu od 55 do 65 °C a potom na okolní teplotu.

– Je výhodné roztok ve stupni chlazení při teplotě od 76 do 65 °C naočkovat.

– Terc-butylaminová sůl perindoprilu se přitom získá ve formě jednotlivých jehliček dlouhých asi 0,2 mm. Výhodou jejich homogenní distribuce je, že umožňuje zvláště rychlou a účinnou filtraci a sušení, stejně jako že umožňuje přípravu farmaceutických formulací se stejnorodým a reprodukovatelným složením, jež je zvláště výhodné, když jsou tyto formulace určeny pro orální podání.

– Takto získaná forma je natolik stabilní, že umožňuje dlouhodobé skladování bez zvláštních nároků na teplotu, světlo, vlhkost a obsah kyslíku.

Vynález se též týká farmaceutických kompozic obsahujících jako aktivní složku α -krystalickou formu sloučeniny vzorce (I) spolu s jednou nebo více vhodnými inertními netoxickými přísadami. Mezi farmaceutickými kompozicemi podle vynálezu je zde možno zvláště zmínit kompozice vhodné pro orální, parenterální (intravenózní nebo subkutánní) nebo nazální podání, tablety nebo dražé, sublingvální tablety, želatinová pouzdra, pastilky, čípky, krémy, masti, kožní gely, injikovatelné preparáty, nápojové suspenze a podobně.

Použitelné dávkování se může měnit podle povahy a závažnosti zdravotní poruchy, způsobu podání, věku a hmotnosti pacienta. Pohybuje se v rozpětí od 1 do 500 mg na den při jednom nebo více podáních.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu může též obsahovat diuretikum jako například indapamid.

Následující příklady vynález ilustrují, ale v žádném případě jej neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Spektrum práškové rentgenové difrakce se měřilo při následujících experimentálních podmínkách:

5

- difraktometr Siemens 5005 se scintilačním detektorem,
- měděná antikatoda ($\lambda = 1,5405$ Angström), napětí 40 kV, proudová hustota 40 mA,

- stoupání θ – θ ,

- rozsah měření: 5 až 30°,

10

- inkrement mezi jednotlivými měřeními: 0,02°,

- doba měření pro jeden krok: 2 s,

- variabilní štěrbin: v6,

- filtr $K\beta$ (Ni),

- bez vnitřního standardu,

15

- nastavení na nulu pomocí štěrbin Siemens,

- experimentální údaje zpracovány pomocí softwaru EVA (verze 5,0).

Příklad 1

20

α –Krystalická forma terc–butylaminové soli perindoprilu

125 g terc–butylaminové soli perindoprilu získané způsobem popsaným v patentovém dokumentu EP 0 308 341 se rozpustí v 1,68 litrů ethylacetátu zahříváného za varu pod zpětným chladičem.

25

Teplota roztoku se potom během 2 hodin a 30 minut uvede na 60 °C a potom se ochladí až na teplotu okolí.

Získaná pevná fáze se oddělí filtrací.

30

Diagram práškové rentgenové difrakce:

Profil práškové rentgenové difrakce (difrakční úhly) α –formy terc–butylaminové soli perindoprilu charakterizují významné paprsky vyhodnocené v následující tabulce spolu s intenzitou a relativní intenzitou (vyjádřenou jako procento nejintenzivnějšího paprsku).

35

Úhel 2 theta (°)	Mezirovinná vzdálenost d (Angström)	Intenzita	Relativní intenzita (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1

13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

Příklad 2

5

Farmaceutická kompozice

Předpis pro přípravu 1000 tablet obsahujících 4 mg aktivní složky:

10	Sloučenina podle Příkladu 1	4 g
	Hydroxypropylcelulóza	2 g
	Pšeničný škrob	10 g
	Laktóza	100 g
	Stearát hořečnatý	3 g
15	Talek	3 g

20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

2. Způsob přípravy α -krystalické formy sloučeniny vzorce (I) podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se roztok terc-butylaminové soli perindoprilu v ethylacetátu zahřívá za varu pod zpětným chladičem a pak se chladí nejprve na teplotu od 55 do 65 °C rychlostí od 5 do 10 °C/h a potom až na teplotu okolí.
3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že koncentrace sloučeniny vzorce (I) v ethylacetátu je od 70 do 90 g/l.
5. Způsob podle nároku 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že se roztok sloučeniny vzorce (I) v ethylacetátu naočkuje ve stupni chlazení při teplotě od 76 do 65 °C.
6. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se roztok sloučeniny vzorce (I) v ethylacetátu za varu pod zpětným chladičem nejprve chladí na teplotu od 55 do 65 °C rychlostí od 6 do 8 °C/h, a potom se ochladí na teplotu okolí.
7. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako aktivní přísadu krystalickou formu sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými inertními a netoxickými nosiči.
8. Farmaceutická kompozice vhodná pro výrobu léků použitelných jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin I, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako aktivní přísadu krystalickou formu sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými inertními a netoxickými nosiči.
9. Farmaceutická kompozice vhodná pro výrobu léků použitelných při léčbě kardiovaskulárních chorob, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako aktivní přísadu krystalickou formu sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými inertními a netoxickými nosiči.

10. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 7 až 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že též obsahuje diuretikum.

5 11. Farmaceutická kompozice podle nároku 10, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že diuretikem je indapamid.

10

Konec dokumentu
